

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitätsklinik Basel

(Ehemaliger Vorsteher: Prof. F. Georgi †)

Das Verhalten der Lipoprotein-Lipase bei multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Jürg Schär

von Basel

1965



BASEL (Switzerland)

S. KARGER

NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel
Genehmigt auf Antrag von Prof. GEORGI

Tag der Promotion:
26. Januar 1965

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitätsklinik Basel
(Ehemaliger Vorsteher: Prof. F. Georgi†)

Das Verhalten der Lipoprotein-Lipase bei multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen

J. SCHÄR

Seitdem die Multiple Sklerose (MS) zum Gegenstand der biochemischen Forschung geworden ist, haben die Beziehungen dieser Krankheit zum Fettstoffwechsel immer besondere Beachtung gefunden. Während einzelne Forscher in Störungen des Fettmetabolismus primäre ätiologische Faktoren vermuteten, konzentrierten sich andere auf mögliche sekundäre, mit der Demyelinisation zusammenhängende Serumlipidveränderungen. Alle Bemühungen, bei MS-Kranken Abweichungen im Serumgehalt der Gesamtlipide, der Phospholipide, des Cholesterins, der Neutralfette und der Lipoproteide nachzuweisen, führten aber zu keinen gesicherten Ergebnissen, so daß signifikante Veränderungen unwahrscheinlich sind [22]. Untersuchungen über die im Lipidstoffwechsel wirkenden Enzyme (Lipase, Cholesterinase, Esterase) ergaben ebenfalls keine sicheren, für die MS typischen Normabweichungen [19,5]. Eine leicht verminderte Kephalinaseaktivität, wie sie *Schmale* [27] bei MS-Kranken fand, wurde als vermutlich durch die bei dieser Krankheit zu beobachtende Leberfunktionsstörung bedingt angesehen und nicht mit der Myelolyse in Zusammenhang gebracht. In diesem Zusammenhang kann auch auf die Forschungen hingewiesen werden, die im Serum und im Urin von MS-Kranken ein spezifisches, myelolytisches Agens von Fermentcharakter zu finden glaubten [19, 2, 31]. Seit *Wüthrich* [32] aber auf Grund von neuen Versuchen eine spezifische und regelmäßig nachweisbare vermehrte myelolytische Aktivität von MS-Seren nicht nachweisen konnte, hat diese Theorie an Wahrscheinlichkeit verloren.

Einen neuen Aspekt in die möglichen Beziehungen zwischen MS und Lipidstoffwechsel brachte die Hypothese von *Swank* [30], gemäß welcher eine alimentäre Hyperlipämie zu einer Beeinträchtigung der

Suspensionsstabilität des Bluts, dadurch zu einem Zusammenballen von Chylomikronen und Erythrocyten und schließlich zu einer Embolisierung von kleinen Hirngefäßen durch diese Konglomerate führen soll. Es wird nun angenommen, daß im dadurch hypoxämisch gewordenen Hirngewebe myelolytisch wirkende Substanzen (insbesondere freie Fettsäuren) einen schädigenden Einfluß ausüben können. Die primäre Störung, die diesen pathogenetischen Mechanismus einleitet, wird von *Swank* einerseits in einer genetisch bedingten Fettintoleranz, andererseits in einer erhöhten Fettkonsumation, aber auch in einer angeborenen Knochenmarkstörung (Erythrocyten sollen bei MS-Kranken durchschnittlich größer sein als bei Gesunden) vermutet.

In Anbetracht der vielen ungeklärten Fragen in der Beziehung Lipidstoffwechsel-MS schien uns das Verhalten eines erst seit wenigen Jahren umfassend erforschten Ferments, der Lipoprotein-Lipase («clearing factor») von besonderem Interesse.

Physiologische und klinische Bedeutung der Lipoprotein-Lipase (LPL)

Seit der Entdeckung von *Hahn* [10], daß intravenös injiziertes Heparin lipämisches Plasma zu klären vermag, hat sich eine große Zahl von Forschern mit diesem Phänomen beschäftigt. Es kann heute als gesichert gelten, daß nach der Injektion von Heparin ein Ferment, die LPL [15], im Plasma auftritt. Diese setzt aus dem Triglyceridanteil der Chylomikronen und der «low density lipoproteins» freie Fettsäuren und Glycerin frei. Während das Auftreten der LPL nach Heparingabe unumstritten ist, besteht über die physiologische Bedeutung des Ferments noch keine vollständige Klarheit. In dieser Richtung durchgeführte Untersuchungen haben keine einheitlichen Resultate ergeben, indem zwar einige Forscher bei normalen Versuchspersonen sowohl nüchtern [7] wie nach Fettbelastung [26] aktives Enzym nachzuweisen vermochten, was aber in anderen, teilweise mit differenten Methoden durchgeführten Experimenten nicht bestätigt werden konnte [4, 12]. Es gelang im weiteren auch, Fermentaktivität in Gewebsaufschwemmungen von Herzmuskel und subkutanem Fettgewebe [16, 17] nachzuweisen. In Extrakten aus Leber und Gehirn fand sich hingegen keine LPL-Aktivität. *Spitzer* [29] konnte sogar zeigen, daß Postheparinplasma die lipolytische Aktivität verlor, wenn es durch eine isolierte Rattenleber perfundiert wurde. Er folgerte daraus eine fermentaktivierende Funktion der Leber.

Besonderes Interesse hat die Frage nach der pathophysiologischen Bedeutung der LPL bei den mit dem Fettstoffwechsel in Beziehung stehenden Krankheiten gefunden. Es war hier vor allem die Arteriosklerose, die zu den meisten Untersuchungen Anlaß gab: eine von der Norm abweichende lipolytische Aktivität konnte aber nicht festgestellt werden [12, 25, 11]. Auch bei der essentiellen Hyperlipämie wurde verschiedentlich die LPL bestimmt, wobei aber von verschiedenen Forschern [25, 20, 1] keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden konnten. In vereinzelten Fällen wurden auch andere Krankheiten in bezug auf das Verhalten der LPL untersucht. So fand *Sandhofer* [25] eine ausgeprägte Erniedrigung der Fermentaktivität bei Hepa-

titis, bei Verschlußikterus und während der Gravidität. Während er bei den Lebererkrankungen eine verminderte Freisetzbarkeit des Ferments durch das Heparin annahm, konnte er für die veränderten Verhältnisse bei der Schwangerschaft keine sichere Erklärung finden.

Material und Methode

1. *Patienten.* Es wurde die lipolytische Aktivität von Postheparinplasma von 71 gemischt-neurologischen Kranken manometrisch bestimmt. 34 dieser 71 Blutproben wurden außerdem zu Vergleichszwecken mit einer turbidimetrischen Methode untersucht. Das aus 43 Männern und 28 Frauen zusammengesetzte Krankengut wurde in folgende, nach der Art des zugrundeliegenden pathologischen Prozesses unterschiedliche Gruppen aufgeteilt:

a) *Multiple Sklerose* (17 Patienten). b) *Zentraldestruktive Krankheiten* (zerebrale Gefäßeiden, Tumoren, Hirnatrophien usw.) (22 Patienten). c) *Zentrale, nicht destruktive Krankheiten* (Migräne, genuine Epilepsie, vegetative Bilder usw.) (21 Patienten). d) *Periphere neurologische Erkrankungen* (11 Patienten).

2. *Manometrische LPL-Bestimmung.* Für die manometrischen Bestimmungen wurde die von *Sailer et al.* [24] ausgearbeitete Methode verwendet. Sie beruht darauf, daß die durch die LPL-Wirkung aus einer Fettemulsion abgespaltenen Fettsäuren aus einem Bicarbonatpuffer CO_2 freisetzen, welches manometrisch gemessen werden kann. In Abänderung der Versuchsanordnung von *Sailer*, der als Fettsäureacceptor Albumin verwendete, benützten wir CaCl_2 (0,2 M). Wir stützten uns dabei auf *Korn* [15], der den gleichen fettsäurebindenden Effekt von Calciumionen wie von Albumin festgestellt hatte. In einigen Vorversuchen überzeugten wir uns, daß die Reaktionen mit Albumin wie auch mit CaCl_2 hinsichtlich Ausmaß und linearem Verlauf praktisch identisch waren.

3. *Turbidimetrische LPL-Bestimmung.* Es wurde die von *Katz* [13] angegebene Methode in Einzelheiten modifiziert verwendet. Die Methode von *Katz* unterscheidet sich prinzipiell von anderen turbidimetrischen Untersuchungen. Bei jenen wird die Trübungsabnahme, die bei der Hydrolyse einer Fettemulsion auftritt, spektrophotometrisch gemessen. Bei der Katzschen Methode hingegen wird in einer klaren Tween-Lösung die Trübungszunahme registriert, die aus der Bildung von Calciumseifen aus den Fettsäuren und aus Calciumchlorid resultiert.

Im einzelnen wurde diese Methode folgendermaßen durchgeführt: 1,2 ml einer 1:12 Verdünnung von Postheparinplasma in destilliertem Wasser werden mit 1,2 ml der Substratlösung (Tween 60 5 %, CaCl_2 0,2 %, Tris-Puffer pH 7,8 10 %, Brij 3 %, Aqua dest. ad 100 %) während 2 Stunden bei 37° Celsius inkubiert. Anschließend wird die Zunahme der optischen Dichte im Spektrophotometer (bei 550 m μ) gemessen.

Im Gegensatz zu den Angaben von *Katz*, daß die Substratlösung eine wasserklare Flüssigkeit darstelle, konnten wir eine solche nur bei höheren Temperaturen erhalten. Es wurden deshalb verschiedene Substanzen (Propylenglycol, Teepol [Shell], Brij [Goldschmidt, Essen]) auf ihre eventuelle Fähigkeit, die Löslichkeit des Tween-Substrates zu verbessern, geprüft. Am günstigsten erwies sich ein 3 %iger Zusatz von Brij, der die Löslichkeit des Tweens zwar deutlich verbesserte, jedoch auch nicht in der Lage war, unterhalb 35° Celsius eine wasserklare Lösung zu erzielen. Um bei der Bestimmung die durch eine löslichkeitsbedingte Zunahme der Trübung entstehenden Fehler möglichst klein zu halten, wurden folgende Modifikationen gegenüber der Methode von *Katz* ausgeführt:

a) Zusatz von Brij (3 %) zu der Substratlösung. Eine mögliche inaktivierende Wirkung des Brij auf die LPL konnte auf Grund von vergleichenden Untersuchungen mit der manometrischen Methode ausgeschlossen werden, indem sich dort zeigen ließ, daß die lipolytische Wirkung von Postheparinplasma auf Substratlösungen mit und ohne Brij identisch war.

b) Die spektrophotometrische Messung der Trübungszunahme erfolgte, solange die Lösung noch eine Temperatur von 37° aufwies, da eine wesentliche temperaturbedingte Trübungszunahme erst unterhalb von 35° zu erwarten war.

c) Bei jedem Versuch wurde außerdem ein Gefäß ohne Enzym unter adäquaten Bedingungen mitlaufen gelassen, um so einen quantitativen Einblick in die jeweilige temperaturbedingte Trübungszunahme zu gewinnen. Bei divergierender optischer Dichte dieses Blindwerts vor und nach der Inkubation wurde die Differenz errechnet und von den bei den eigentlichen Versuchen erhaltenen Werten abgezogen.

Ergebnisse

1. Die mit der manometrischen Methode durchgeführten Messungen der LPL-Aktivität ergaben für das Gesamtkollektiv von 71 Patienten einen Mittelwert von $\bar{x} = 1,83$ Einheiten*. Die Standarddeviation betrug $s = 0,72$ Einheiten (E). Im Vergleich zu dem von Sandhofer et al. [25] erhobenen Normal-Mittelwert ($\bar{x} = 2,43$ E, $s = 0,85$ E) lagen die von uns gefundenen Werte um durchschnittlich 25 % niedriger. Worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Bei einer Methode, die derart viele einzelne Schritte mit ihren jeweiligen Fehlerquellen aufweist, sind allerdings schon bei kleinen Differenzen in der Durchführung abweichende Resultate zu erwarten. So könnte beispielsweise ein Unterschied zwischen verschiedenen Heparinprodukten mit nicht vollständig identischen Einheiten zu leicht divergierenden Resultaten führen. Aber auch die Zeit, während welcher das Postheparinplasma von Entnahme bis Versuchsbeginn aufbewahrt wird, dürfte eine Rolle spielen, indem bei längerer Einfrierung eine geringe Aktivitätseinbuße auftritt [3]. Wie in den Versuchen von Sandhofer et al. fiel auch in unserem Kollektiv die hohe Streuung zwischen den Werten der einzelnen Individuen auf. Die Standarddeviationen entsprechen sich denn auch weitgehend.

2. Die Werte der einzelnen von uns untersuchten neurologischen Krankheitsgruppen zeigten weder dem Gesamtmittel noch einer Kontrollgruppe gegenüber statistisch signifikante Unterschiede. Die einzelnen Mittelwerte sowie die entsprechenden Standarddeviationen sind in Abb. 1 zusammengestellt.

* 1 Einheit = $1 \mu\text{M Co}_2/\text{ml Postheparinplasma/Stunde}$.

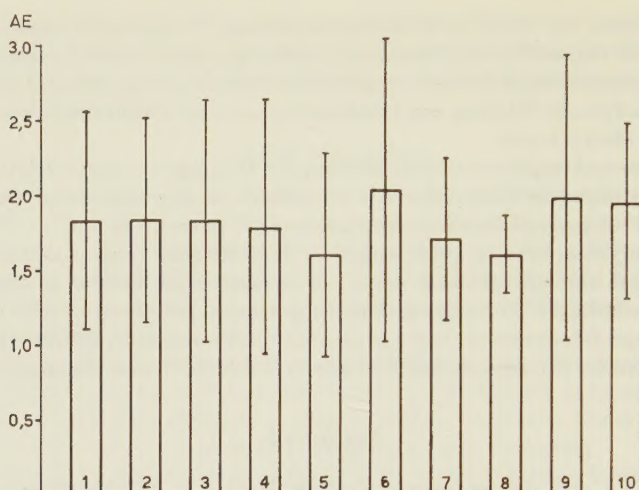


Abb. 1. Mittelwerte der untersuchten Krankheitsgruppen. Säulen = Mittelwerte. Ausgezogene Linien = Standarddeviationen. Ordinate: Aktivitätseinheiten (AE). – 1. Total (71 Fälle); 2. Männer (43); 3. Frauen (28); 4. Multiple Sklerose (17); 5. MS mit normalem HST (10); 6. MS mit pathologischem HST (7); 7. Zentraldestruktive Krankheiten (22); 8. Cerebrale Gefäßerkrankungen = Untergruppe von 7 (10); 9. Zentrale, nicht destruktive Krankheiten (21); 10. Peripher neurologische Krankheiten (11).

Als *Kontrollgruppe* wurden einerseits die peripher-neurologischen, andererseits die zentralen, nicht destruktiven Krankheiten verwendet. Bei keiner dieser Gruppen sind tiefergehende Störungen des Metabolismus und insbesondere des Fettstoffwechsels zu vermuten. Allerdings muß zugestanden werden, daß es sich dabei nicht um eigentliche *Normalkontrollen* handelt, was bezüglich Differenzierung pathologischer Werte immer eine gewisse Unsicherheit bedeutet.

In der Gruppe der *Multiplen Sklerose* (Mittelwert [M] = 1,78 E) wurden diejenigen Fälle ausgesondert, bei denen eine pathologische Benzoessäure-Kompatibilität (kombinierter Hippursäuretest = HST) (23,8) als Ausdruck einer gestörten Leberfunktion gefunden worden war. Die so gebildete Untergruppe ergab zwar etwas höhere Werte (M = 2,03) als die Gruppe der MS-Kranken mit normalem HST (M = 1,60 E): ein signifikanter Unterschied lag aber der kleinen Fallzahl und der großen Streuung wegen auch hier nicht vor.

In der Gruppe der *zentraldestruktiven Krankheiten* (M = 1,70 E) wurden die Fälle mit Erkrankungen der Hirngefäße, vorwiegend Arteriosklerose, ausgesondert. Auch diese Untergruppe (M = 1,59 E)

zeigte gegenüber den andern Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

3. Zwischen 43 *Männern* ($M = 1,84 E$) und 28 *Frauen* ($M = 1,83 E$) fand sich hinsichtlich der LPL-Aktivität kein Unterschied.

4. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Sandhofer et al.* [25] und *Lukasik* [21], die in bezug auf das *Alter* bei ihren Patienten keinen Unterschied gefunden hatten, fand sich in unserem Patienten-gut eine *signifikant höhere Aktivität jüngerer gegenüber älteren Patienten* ($X^2 = 6,075$, $P = 0,02$). Die diesbezüglichen Werte sind in Abb.2

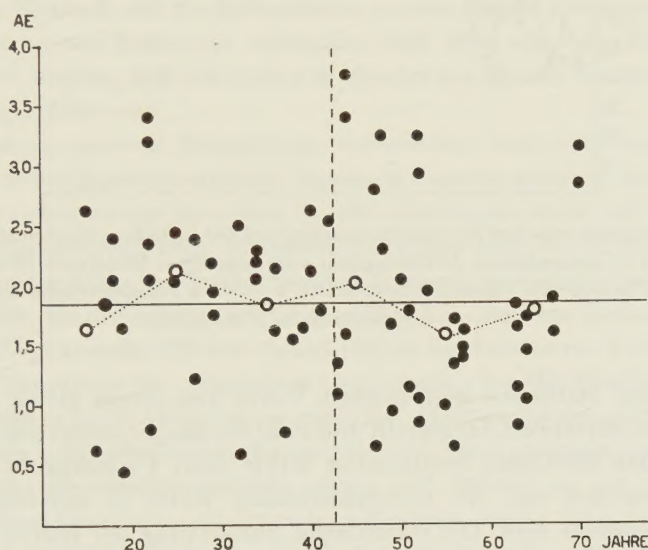


Abb. 2. Abhängigkeit der lipolytischen Aktivität vom Alter. Ordinate = Einheiten. Abszisse = Alter in Jahren. Es sind außerdem die Mittelwerte der einzelnen Dezen-nien (o), der Mittelwert des Alters (vertikale, gestrichelte Linie) sowie der Mittelwert der Enzymaktivitäten (horizontale, ausgezogene Linie) angegeben.

zusammengestellt. Neben den individuellen Werten sind auf dieser Abbildung die Mittelwerte der in einzelne Dezen-nien aufgeteilten Altersklassen sowie die Mittelwertslinie der einzelnen Enzymbestim-mungen und der einzelnen Alter eingetragen.

5. Ungefähr die Hälfte der Plasmaproben (34) wurde zusätzlich mit einer turbidimetrischen Methode untersucht. Eine vergleichende Darstellung der durch die beiden Methoden erhaltenen Werte findet sich in Abb.3. Es ist darauf die prozentuale Abweichung der durch

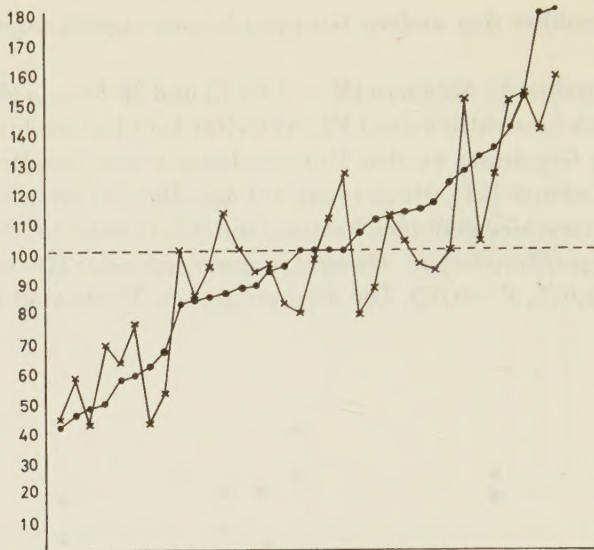


Abb. 3. Vergleich zwischen der manometrischen und der turbidimetrischen Methode, dargestellt in prozentualen Abweichungen vom jeweiligen Mittelwert (Werte der gleichen Plasmaprobe übereinanderstehend). ● —● manometrische Methode; x — x turbidimetrische Methode.

die beiden Methoden gewonnenen Werte von ihrem gleich 100 % gesetzten Mittelwert dargestellt und zwar so, daß die entsprechenden, mit beiden Methoden bestimmten Werte einer Plasmaprobe übereinanderstehen und die manometrischen Werte in aufsteigender Reihe geordnet sind. Die statistische Auswertung der Kurve ergab eine noch tolerable Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden mit einer Standardabweichung von $s = \pm 17,4\%$.

Diskussion

Vergleichende Untersuchungen der lipolytischen Aktivität mit verschiedenen Methoden wurden schon mehrmals durchgeführt, vor allem mit der Fragestellung, ob durch die differenten Methoden überhaupt das gleiche biochemische Phänomen erfaßt werde. Eine gute Korrelation zwischen manometrischen und titrimetrischen Untersuchungen konnten sowohl Shore [28] als auch Lukasik [21] aufzeigen. Havel [11] hingegen fand beträchtliche Unterschiede zwischen den durch Messungen der Klärungsreaktion und den durch titrimetrische Bestimmung erhaltenen Resultaten. Er schloß daraus, daß

die Messung des «optical clearing» keine gültige Aussage über die Enzymaktivität gestatte, indem die Klärungsreaktion durch die ausfallenden Calciumseifen zumindest partiell aufgehoben werde. Benützt man aber wie in der vorliegenden Untersuchung die Calciumseifen, die aus den hydrolysierten Fettsäuren und CaCl_2 entstehen, als Maß für die Enzymaktivität, ergibt sich im Vergleich zu den manometrisch erhobenen Werten eine befriedigende Korrelation. Zwar kann bei einer Standardabweichung von 17,4 % nicht von einer besonders guten Übereinstimmung der beiden Methoden gesprochen werden. In Anbetracht der Schwierigkeiten, die bei der turbidimetrischen Methode mit der Zubereitung eines in seinem Lösungsverhalten konstanten Substrats auftraten, darf aber aus dem Resultat gefolgert werden, daß mit beiden Methoden der gleiche biochemische Vorgang erfaßt wird.

Das an unserem Krankengut untersuchte Verhalten der LPL-Aktivität hat insofern zu einem negativen Resultat geführt, als Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen nicht mit Sicherheit nachzuweisen waren. Insbesondere zeigten auch die MS-Kranken im gesamten keine wesentlich von der Norm abweichende lipolytische Aktivität. Es drängt sich auf, dieses Ergebnis mit der Theorie über die Pathogenese der MS von *Swank* [30] zu konfrontieren. Auf Grund dieser Hypothese ist – zumindest theoretisch – bei MS-Kranken eine verminderte LPL-Aktivität zu erwarten. Die von *Swank* postulierte genetisch bedingte Fettintoleranz, die sich unter anderem in einem erhöhten Chylomikronenindex zeigen soll, könnte ja am ehesten durch eine Verminderung desjenigen Enzyms, das zu einer Spaltung der in den Chylomikronen enthaltenen Lipoproteine und damit zu einer Abnahme ihrer Zahl in lipämischem Plasma führt, bedingt sein. Andererseits wäre es denkbar, daß sich im Blut von MS-Kranken ein Hemmkörper und eine durch diesen bedingte Verminderung der lipolytischen Aktivität auffinden ließe. Diese Erwartungen erfüllen sich auf Grund der vorliegenden Untersuchung nicht. Die Theorie von *Swank* findet somit zumindest im Verhalten der LPL keine Stütze.

Die Tatsache, daß bei schweren Lebererkrankungen eine deutliche Verminderung des Ferments nachzuweisen ist [25], legt die Annahme nahe, daß auch bei der MS als einer mit Leberfunktionsstörungen einhergehenden Erkrankung [6, 9] eine erniedrigte Enzymaktivität zu finden sei. Dies ist aber auf Grund der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall. Bei denjenigen Fällen, bei denen mit dem Hippursäuretest eine Leberfunktionsstörung nachgewiesen werden

konnte, wurden sogar eher höhere Enzymaktivitäten gefunden. Diese Tatsache kann in dem Sinne interpretiert werden, daß erst eine schwere Beeinträchtigung des Lebermetabolismus wie etwa bei einer Hepatitis zu einer Störung der fettstoffwechselregulierenden Funktionen der Leber führt. Es ist aber auch denkbar, daß eine bei der MS auftretende toxische Substanz rein selektiv einzelne Leberfunktionen angreift, so beispielsweise die zur Glycinbildung und zur Hippursäureausscheidung führenden Vorgänge, während andere metabolische Abläufe wie solche des Fettstoffwechsels nicht geschädigt werden. In diesem Zusammenhang muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Beziehungen zwischen Leber und lipolytischer Aktivität keineswegs geklärt sind. Erscheint es doch widersprüchlich, daß einerseits der Leber eine inaktivierende und eliminierende Wirkung auf die LPL zukommen soll, daß aber andererseits bei schweren Lebererkrankungen nicht – wie demzufolge zu erwarten – erhöhte, sondern im Gegenteil erniedrigte Enzymwerte gefunden werden.

Einen interessanten Aspekt im Problemkreis MS-Fettstoffwechsel bietet die Lipämie, die *Kies* [14] bei 59 % von an schwerer experimentell-allergischer Encephalitis (EAE) erkrankter Meerschweinchen festgestellt hat. Eine der möglichen Erklärungen für dieses Phänomen wird in einem veränderten Verhalten der LPL gesucht, die eine Rolle als Intermediator in der durch das Zentralnervensystem gesteuerten Regulation der Fettmobilisation spielen soll. Da nun die EAE immer wieder als Modellkrankheit für die MS herangezogen wird, ist ein Vergleich der beiden Krankheiten in bezug auf das Verhalten der lipolytischen Aktivität ohne Zweifel von Interesse. Bei der EAE sind unseres Wissens Untersuchungen über die LPL noch nie durchgeführt worden. In Anbetracht der häufig auftretenden Lipämien dürfte aber theoretisch eine verminderte Fermentaktivität zu erwarten sein. Bei der MS hingegen verhält sich das Enzym normal, so daß in dieser Beziehung ein möglicherweise wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Krankheiten angenommen werden kann. Es ist in diesem Zusammenhang im übrigen von Interesse, daß bei der beschriebenen Lipämie artspezifische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen dürften. So hat *Wüthrich* [33] bei analogen Versuchen mit Kaninchen in keinem der Fälle eine Lipämie feststellen können.

Was das Alter anbelangt, fand sich bei unseren Patienten im Gegensatz zu anderen Untersuchungen [25, 21] eine signifikante Verminderung der Fermentaktivität bei älteren Leuten. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der Umstand zu diesem Resultat beigetragen hat,

daß sich sämtliche Patienten mit cerebralen Gefäßleiden, welche Untergruppe etwas niedrigere Werte als die übrigen Gruppen aufweist, in den höheren Jahrgängen befinden. Andererseits ist aber auch das Gegenteil möglich; daß nämlich die Untergruppe der Gefäßkrankheiten leicht geringere lipolytische Aktivität zeigt, weil ihr ausnahmslos ältere Patienten angehören.

Herrn Dr. H. P. Rieder möchte ich für seine Ratschläge bei der Durchführung der Versuche und für die statistische Auswertung der Resultate an dieser Stelle besonders danken.

Zusammenfassung

Es wird über die manometrische Bestimmung der Lipoproteinlipase-Aktivität bei einem gemischten neurologischen Krankengut berichtet. Keine der einzelnen Krankheitsgruppen, insbesondere auch nicht die Multiple Sklerose als ganze Gruppe genommen, zeigte eine von der Norm abweichende lipolytische Aktivität. Hingegen fand sich eine positive Korrelation zwischen Alter und LPL-Aktivität, indem ältere Patienten signifikant niedrigere Werte aufweisen. Unterschiede zwischen MS-Patienten mit und ohne Leberschaden sind – obwohl statistisch nicht gesichert – in Betracht zu ziehen. Die Hälfte der Plasmaproben wurden zusätzlich mit einer turbidimetrischen Methode untersucht. Zwischen den durch die verschiedenen Methoden gewonnenen Werten fand sich eine befriedigende Korrelation, so daß angenommen werden darf, daß beide Methoden das gleiche biochemische Phänomen erfassen.

Summary

Manometric determination of lipoprotein-lipase activity has been reported upon in a heterogeneous host of neurological cases. None of the individual groups of illnesses, in particular, not even the multiple scleroses when taken together as one group, showed any lipolytic activity deviant from norm. But there was a positive correlation between chronological age and LPL-activity, in that older patients show significantly lower values. Differences between MS-patients with and without liver-damage have to be taken into account, although this was not verified statistically. One half of the plasma samples were in addition investigated by a turbidimetric method. There was a satisfactory correlation between the values obtained by the different methods, so that both methods can be assumed to be dealing with the same biochemical phenomenon.

Résumé

L'auteur s'est occupé de l'appréciation manométrique de l'activité des lipases des lipoprotéines dans un lot de patients atteints d'affections neurologiques différentes. Aucun des différents groupes nosologiques, et en particulier même pas la sclérose en plaques dans sa totalité, n'a montré une activité lipolytique se différenciant de la norme. Par contre, on a pu mettre en évidence une relation positive entre l'âge et l'activité des lipases de la lipoprotéine, dans la mesure où des patients âgés présentent, d'une façon significative, des valeurs inférieures à la norme. Des différences entre des patients atteints de sclérose en plaques, avec ou sans lésions hépatiques, doivent être prises en considération, bien qu'elles n'aient pu être vérifiées statistiquement. La moitié des épreuves plasmatiques a bénéficié d'une investigation supplémentaire, avec une méthode turbidimétrique. Entre les valeurs obtenues par l'utilisation des deux méthodes différentes, on a pu mettre en évidence une corrélation satisfaisante, de façon qu'il a été possible d'établir que toutes deux sont valables pour le même phénomène biochimique.

LITERATUR

1. *Aufdermaur, F. und Berger, H.*: Eine genetische und metabolische Studie in zwei Familien mit idiopathischer Hyperlipämie. *Schweiz. Med. Wschr.* 94: 251–254 (1964).
2. *Birkmayer, W. und Neumayer, E.*: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der formalen Pathogenese der Multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 177: 117–125 (1957).
3. *Boberg, J. und Carlson, L. A.*: Determination of heparin-induced lipoproteinlipase activity in human plasma. *Clin. chim. acta* 10: 420–427 (1964).
4. *Braunsteiner, H.; Sailer, S. und Sandhofer, F.*: Die Postheparinlipoproteinlipase. *Wien. klin. Wschr.* 73: 815–822 (1961).
5. *Dobin, N. B. and Switzer, J. L.*: Liver function and other blood chemistry tests in multiple sclerosis. *AMA Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago 71: 405 (1954).
6. *Faust, C.*: Ergebnisse von Leberfunktionsprüfungen bei organischen Nervenkrankheiten. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 169: 438–445 (1953).
7. *Gates, H. S. and Gordon, R. S.*: *Federation Proc.* 17: 437–422 (1958).
8. *Georgi, F.; Fischer, R.; Weber, R. und Weis, P.*: Psychophysische Korrelationen. V. Schizophrenie und Leberstoffwechsel. *Schw. Med. Wschr.* 78: 1194–1199 (1948).
9. *Georgi, F.*: Leberstütztherapie bei Stammhirnsyndromen. *Arch. Psychiat. Z. Neurol.* 187: 469–476 (1952).
10. *Hahn, P.*: *Science* 98: 19–26 (1943).
11. *Havel, R. J. and Peterson, M.*: Lipoproteinlipase in blood plasma of men with coronary heart disease. *Circulation* 18: 496–498 (1958).

12. Hood, B.; Angerwall, G.; Isaakson, B. and Welin, G.: Studies on heparin and the lipemia clearing factor. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 6: 1–12 (1954).
13. Katz, S.: Tweens as a substrate for determination of the clearing factor. *J. appl. Physiol.* 10: 519–22 (1957).
14. Kies, M.W.; Goldstein, N.P.; Murphy, J.B.; Roboz, E. and Alvord, E.C.: Occurrence of lipemia in experimental allergic encephalomyelitis. *Neurology, Minneap.* 7: 175–187 (1957).
15. Korn, E.D.: Clearing factor: a heparin-activated lipoprotein lipase. *J. biol. Chem.* 215: 1–14 (1955).
16. Korn, E.D.: Clearing factor: a heparin-activated lipoprotein lipase. *J. biol. Chem.* 215: 15–22 (1955).
17. Korn, E.D.: Lipoprotein lipase; in Glick, D.: *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. 7, pp. 145–192 (Interscience, New York 1959).
18. Kraupp, O.: Der Mechanismus der Klärwirkung des Heparins. *Wien. Klin. Wschr.* 68: 937–948 (1956).
19. Lafontaine, A.: De la présence éventuelle de substances myélinolytiques dans les humeurs de malades atteints de sclérose en plaques. *Acta neurol. belg.* 48: 7 (1948).
20. Lever, W.F. and Klein, E.: The inhibition of lipemia-clearing by hyperlipemic serum. *J. invest. Dermat.* 29: 465–469 (1957).
21. Lukasik, S.: Studies on the estimation of lipoprotein lipase activity. *Arch. immun. therap. doswiadczalnej* 9: 847–863 (1961).
22. Persson, I.: Concerning the serum lipids in multiple sclerosis. *Acta psychiat. scand.* 33: 197–207 (1958).
23. Rieder, H. P.: Weitere Beiträge zur Abhängigkeit der Hippursäureausscheidung von der Größe des Urinvolumens und ihre Bedeutung für die Klinik. *Z. klin. Med.* 154: 87–110 (1956).
24. Sailer, S.; Sandhofer, F. und Braunsteiner, H.: Untersuchungen über die Lipoproteinlipase. *Klin. Wschr.* 39: 585–588 (1961).
25. Sandhofer, F.; Sailer, S. und Braunsteiner, H.: Untersuchungen über die Lipoproteinlipase. III. *Mitt. Klin. Wschr.* 39: 968–71 (1961).
26. Sandhofer, F.; Sailer, S. und Braunsteiner, H.: Untersuchungen über endogene Lipoproteinlipaseaktivität. *Klin. Wschr.* 40: 855 (1962).
27. Schmale, H.: Über den Abbau von Kephalin durch Serumenzyme von Normalen und Kranken mit besonderer Berücksichtigung der Multiplen Sklerose. *Confin. neurol.* 20: 424–451 (1960).
28. Shore, B. and Shore, V.: Heparin induced lipolytic and esterolytic activities of human and rabbit plasmas. *Amer. J. Physiol.* 201: 915–919 (1961).
29. Spitzer, J.A. und Spitzer, J.J.: Effect of liver on lipolysis by normal and post-heparin-plasma by the rat. *Amer. J. Physiol.* 185: 18–29 (1956).
30. Swank, R.L.: *A Biochemical Basis of Multiple Sclerosis* (Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1961).
31. Wolfgram, F. and Rose, A. S.: The in vitro action of some organic acids on myelin. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 17: 399 (1958).
32. Wüthrich, R.: Zur Problematik der Entmarkungsversuche *in vitro*. *Confin. neurol.* 22: 447–454 (1962).
33. Wüthrich, R.: persönl. Mitt.

Adresse des Autors: Dr. Jürg Schär, Neurologische Universitätsklinik, Socinstrasse 55, 4000 Basel (Schweiz)

